

Untersuchungen über den Einfluß von „Persantin“ auf Wirkungen des Sauerstoff- mangels in Unterdruckkammerversuchen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johann - Wolfgang - Goethe - Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Heinz-Dietrich Meyer-Beeck

aus Eisenach/Thüringen

Frankfurt am Main 1961

Untersuchungen über den Einfluß von „Persantin“ auf Wirkungen des Sauerstoff- mangels in Unterdruckkammerversuchen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johann - Wolfgang - Goethe - Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Heinz-Dietrich Meyer-Beeck

aus Eisenach/Thüringen

Frankfurt am Main 1961.



Referent	: Prof.Dr.med. Heinz von Diringshofen
Korreferent	: Prof.Dr.med. Ferdinand Hoff
Dekan	: Prof.Dr.med. Herzberg
Tag der mündlichen Prüfung	: 14. JULI 1962

Es entspricht einer guten Sitte, einer Dissertation den Dank des Doktoranden an alle beteiligten Personen voranzustellen. Soweit dies jedoch meinen verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr.med. Heinz von Diringshofen, betrifft, fällt es mir schwer, den offiziellen Tenor zu wahren, da das Verhältnis zu ihm weit über den Rahmen des üblichen wissenschaftlichen Kontaktes hinausging. Stets wird mir Herr Prof. von Diringshofen in meiner späteren Berufsarbeit Vorbild sein.

Dem Hause Dr.Karl Thomae GmbH. in Biberach gilt mein sehr herzlicher Dank für die großzügige Unterstützung sowohl bei der Durchführung der Versuche als auch bei der Drucklegung vorliegender Arbeit.

Zu danken habe ich außerdem Herrn Dr.med. W. Stucky in Frankfurt, dessen Unterdruckkammern mir bei den Versuchen zur Verfügung standen.

Heinz-Dietrich Meyer-Beeck

A. Einleitung

Von Herrn Prof. Dr. med. Heinz von Diringshofen erhielt ich die Anregung und die Möglichkeit, Untersuchungen über den Einfluß des in der Behandlung cardialer und cerebraler Durchblutungsstörungen verwendeten Medikamentes "Persantin" auf Wirkungen des Sauerstoffmangels durchzuführen. Die hierfür notwendigen Unterdruckkammern stellte uns Herr Dr.med. W. Stucky, Frankfurt/Main, zur Verfügung.

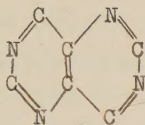
Durch diese Untersuchungen sollte im Sinne einer Forschungsvorprüfung geklärt werden, ob die Applikation der therapeutisch üblichen Einzeldosen des Medikamentes "Persantin" deutliche Hinweise für eine Änderung der Höhentoleranz ergibt.

Die Untersuchungen wurden in zwei getrennten Versuchsreihen durchgeführt:

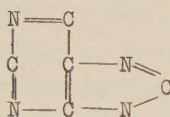
1. Wurden die Wirkungen des Persantins bei Unterdruckkammeraufstiegen auf 4000 m Nennhöhe und Arbeitsbelastung geprüft;
2. untersuchten wir den Einfluß des Persantins auf den Ablauf des Zahlenschreibtests nach Lottig bei Unterdruckkammer-Versuchen in 7600 m Nennhöhe.

Grundsätzliche Erwägungen für diese Untersuchungen

1951 wurde von Fischer und Roch¹⁾ die Synthese von Derivaten eines Stoffes beschrieben, denen ein Ringsystem folgender Konstitution zugrunde liegt:



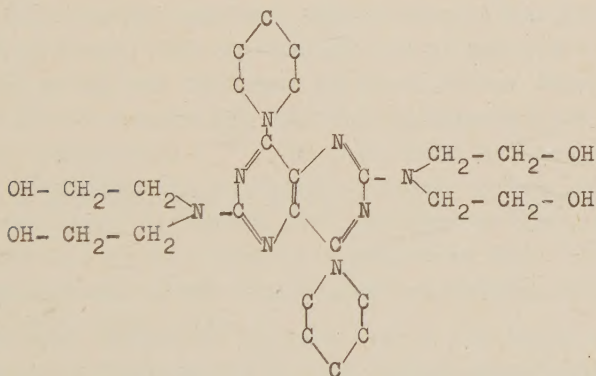
Pyrimido(5,4-d)-pyrimidin



Purin

Diese Stoffe besitzen eine gewisse Verwandtschaft mit den Purinen und Pteridinen. Allgemein werden sie als Pyrimido(5,4-d)-Pyrimidine bezeichnet.

Bei den Untersuchungsreihen einer Anzahl von Derivaten dieses Grundstoffes erwies sich die später als "Persantin" bezeichnete Substanz folgender Struktur als pharmakologisch interessant:



2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino -
pyrimido(5,4-d)pyrimidin =
Persantin^R

Bei den Untersuchungen der neuen Substanzen ging man von der Annahme aus, daß diese nicht nur in ihrer Struktur, sondern auch in ihrer pharmakologischen Wirksamkeit gewisse Beziehungen zu den Purinen haben könnten. Hierbei

zeigte sich das "Persantin" als am stärksten wirksam.

Kadatz²⁾ erforschte in Tierversuchen die Wirkungen des Persantins am intakten Kreislauf und kam dabei zu dem Ergebnis, daß das Präparat eine gefäßerweiternde Wirkung entfaltet, wobei - abhängig von der Dosierung - zuerst elektiv die Coronargefäße dilatiert werden. Erst höhere Dosen wirken mäßig stark blutdrucksenkend und atemungsanregend. Hockerts und Bögelmann³ geben die Grenz-dosis, nach deren Überschreitung keine wesentliche Verbesserung der Coronardurchblutung, hingegen Blutdruckabfall und damit druckpassive Durchblutungs-minderung in den Coronarien beobachtet wird, mit 0,5 mg/kg Körpergewicht an.

Frühere tierexperimentelle Ergebnisse führten zu der Ansicht, daß der physiologische und gleichzeitig auch stärkste Reiz für die Coronardilatation der Sauerstoffmangel des Myocards selbst ist. Die Befunde, daß diese hypoxische Dilatation pharmakologisch noch gesteigert werden kann, waren ungenügend (Mokotoff, Katz⁴⁾). Die Autoren Bretschneider, Frank, Bernard, Kochsiek und Scheler⁵⁾ haben jedoch eindeutig bewiesen, daß Persantin trotz fehlender arterieller Druckerhöhung eine deutlich größere Zunahme der Coronardilatation bewirkt als die arterielle Hypoxie.

Außerdem wurde die arterio-venöse Differenz gemessen. Sie nahm unter Persantin bis zu 2,5 Vol.% ab. Die Sauerstoffsättigung des venösen Blutes war also größer geworden. Da jedoch der Sauerstoffverbrauch des Myocards nahezu konstant blieb, geht dieser Effekt auf das Konto der gesteigerten Coronardurchblutung.

Hockerts und Bögelmann³⁾ vermuten neben der coronardilatatorischen Angriffskomponente auch noch eine Wirkung direkt auf den Energiehaushalt des Herzmuskels. Durch entsprechende Versuche wurde diese Vermutung zwar wahrscheinlich gemacht, doch nicht eindeutig bewiesen.

Eine experimentell nachgewiesene Steigerung der arteriellen Sauerstoffsättigung wird mit einer atmungsstimulierenden Wirkung des Persantins erklärt. Allerdings handelte es sich bei dieser Untersuchung um Narkose-Bedingungen, bei denen Sättigungsgrade der arteriellen Blutes um 80% vorlagen.

H. Neumann⁷⁾ prüfte die Wirksamkeit von Persantin klinisch bei - teilweise sehr schwerer - Cerebralsklerose und registrierte eindeutige Besserungen des subjektiven Befindens der behandelten Patienten. Inwieweit dem Persantin in diesem Zusammenhang ein spasmolytischer Mechanismus eigen ist, bleibt vorerst hypothetisch. Dieser cerebrale Effekt erscheint insofern erwähnenswert, als sich die Patienten bislang völlig therapieresistent zeigten.

Für die eigentliche Fragestellung unserer Untersuchungen ist es angezeigt, eine zusammenfassende Darstellung der Höhenwirkung auf den Menschen im Hinblick auf mögliche positive oder negative Beeinflussungsmöglichkeiten durch Persantin zu geben.

Bei dieser zweckgebundenen Übersicht ist zu unterscheiden, ob

1. der Organismus einer rasch eintretenden Höhenwirkung ausgesetzt wird, oder
2. ob ihm Zeit gegeben wird, sich den veränderten Umweltbedingungen so weit wie möglich anzupassen.

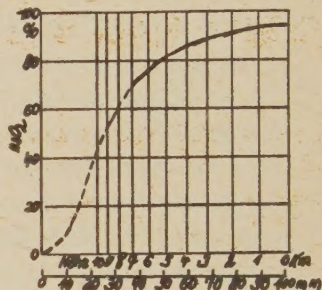
Die Reaktionen werden demzufolge auch unterschiedlich ausfallen. Für unsere Untersuchungen interessiert nur ersteres, die Schilderung wird sich deshalb hierauf beschränken.

Zu beobachten sind beim kurzfristigen Aufstieg akut einsetzende und nach dem Abstieg rasch wieder verschwindende Reaktionen, vergleichbar den Reaktionen bei körperlicher

Anstrengung. Man bezeichnet sie komplex als "Höhenumstellung" (im Gegensatz zur "Höhenanpassung").

Blut und Atmung

Da mit steigender Höhe und sinkendem Luftdruck auch der Partialdruck des Sauerstoffs abnimmt, werden Atmung und Blut am ehesten beeinflusst. Die Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes vom Sauerstoff-Partialdruck in den Lungenalveolen ist am besten aus der Sauerstoffbindungskurve ersichtlich. Sie zeigt die O_2 -Sättigung des Blutes in Abhängigkeit zum O_2 -Partialdruck.



Die kompensatorische Reaktion des Organismus zur Erhöhung der Sauerstoffspannung in der Alveolarluft ist die Zunahme der Atmung. Von etwa 3-4000 m Höhe ab setzt eine Hyperventilation ein, die sich teils in Frequenzsteigerung, teils in einer Vertiefung der Atemzüge äußert. Hier bestehen erhebliche individuelle Unterschiede in Art und Stärke der Reaktion. Die Kompensation durch Hyperventilation ist jedoch nur unvollkommen. Sie bringt außerdem den Nachteil, daß die CO_2 -Spannung im Blut sinkt, d.h. der natürliche Anreiz des Atemzentrums wird reduziert. So entsteht schließlich ein Atemtypus, der auch klinisch bei Störungen des Atemzentrums beobachtet und als "Cheyne-Stokes-Atmung" bezeichnet wird. Durch die Verminderung der CO_2 -Spannung ist verständlich, daß hier im Gegensatz zur echten Erstickung mit erhöhter CO_2 -Spannung keine Atemnot besteht.

Kreislauf

Die Herzfrequenz nimmt etwa ab 3000 m Höhe zu. Bei Muskularbeit unter Sauerstoffmangel ist die Frequenzsteigerung größer als unter den gleichen Bedingungen am Boden.

Schlag- und Minutenvolumen sind vergrößert. Dagegen wird der Blutdruck nur wenig beeinflusst. Erst zu Beginn des Höhenkollapses sinkt er - in der Regel begleitet von einer Pulsverlangsamung - kritisch ab.

Muskulatur

Die Leistungsfähigkeit der Muskulatur bleibt bis etwa 4-5000 m Höhe nahezu unverändert, um bei etwa 7000 m in einen allgemeinen, den cerebralen Erscheinungen parallel laufenden Kräfteverfall überzugehen (Hartmann⁸⁾).

Zentralnervensystem

Schon vergleichsweise geringe Höhenstufen wirken sich z.T. erheblich auf Sinnesorgane und ZNS aus. Zwischen 4000 und 5000 m Höhe gehen Leistungsminderung des Optischen und akustischen Apparates mit Störungen der Geschmacks-, Geruchs- und Bewegungswahrnehmung einher. Auch der Gleichgewichtssinn ist beeinträchtigt. Die zuletzt angegebene Höhe bildet auch die Grenze unbeeinflusster Denk- und Konzentrationsfähigkeit sowie des ungeschwächten inneren Antriebes. Die stärkste Einschränkung erleidet die Fähigkeit der Wahlreaktion mit frühzeitig verlängerter Reaktionszeit. In einigen unserer Versuche in 7000 m Höhe aufgetretene Zuckungen der schreibenden Hand deuten auf Erregung untergeordneter Zentren hin.

Nach H. Strughold⁹⁾ unterscheiden wir sowohl beim Höhengaufstieg als auch beim Absetzen der Sauerstoffatmung in großen Höhen folgende Wirkungsschwellen des Sauerstoffmangels:

1. Die Reaktionsschwelle bei ca. 2000 - 3000 m
der Organismus kann hier den O_2 -Mangel in der Einatemungsluft noch voll kompensieren;
2. Die Störungsschwelle bei ca. 4000 - 5000 m
hier treten die ersten Funktionsstörungen durch Sauerstoffdefizit auf;
3. Die kritische Schwelle bei ca. 6000 - 8000 m
nach Erreichen dieser Höhe ist es nur eine Frage der Zeit bis zum Übergang in die
4. letale Schwelle, dem Gebiet des Höhentodes.

Beim Absetzen der künstlichen Sauerstoffatmung z.B. in 7500 m werden die einzelnen Höhenwirkungsschwellen in Abhängigkeit von der Einwirkungszeit durchlaufen (sog. "Höhenlagenversuch"). Dabei wird die Störungsschwelle in 7500 m meist nach 4 Minuten, die kritische Schwelle meist nach 6 - 8 Minuten überschritten.

Die auf den Ablauf der Höhenversuche zu erwartenden Wirkungen von Persantin konnten theoretisch verschiedener Art sein. Als positiv im Sinne einer besseren Erträglichkeit der Höhe hätte zu gelten:

1. Die gesteigerte Sauerstoffversorgung des Myocards durch eine maximale Coronardilatation.
2. Die von Bretschneider und Mitarb.⁵⁾ bei ihren

Hypoxämie-Versuchen beobachtete Steigerung der arteriellen Sauerstoffsättigung, welche die Verfasser auf eine vorwiegend atmungsstimulierende Wirkung des Persantins zurückführten. Sie kann jedoch auch z.T. auf einem erhöhten Herzminutenvolumen mit verbesserter Kapillarisation der Lungenstrombahn beruhen.

3. Die von H. Neumann⁷⁾ beschriebenen Besserungen bei der Behandlung therapieresistenter Cerebralsklerosen. Der Wirkungsmechanismus scheint hierbei ebenfalls gefäß-kreislaufbedingt abzulaufen. Vielleicht erhöht Persantin auch die cerebrale Durchblutung.

Zeichen negativer Wirksamkeit:

1. Ein zu großer CO_2 -Verlust infolge Vermehrung der kompensatorischen Atmungssteigerung, dadurch hypokapnische Reduzierung der Gehirndurchblutung (M. Schneider¹⁴⁾).
2. Eine verstärkte Neigung zur Blutdrucksenkung bei Hypoxämie und hierdurch im Extremfalle einen Höhenkollaps.

Demnach schien es möglich, daß die Höhentoleranz in Ruhe und unter Arbeitsbelastung durch Persantin verbessert wird. Andererseits könnten hier auch negative Wirkungen dieses Medikamentes überwiegen. Deshalb war es auch wichtig zu klären, ob eine Persantin-Medikation bei coronarer Affektion für Flugreisen indiziert ist, soweit in Flugzeugen ohne Überdruckkabine beim Überfliegen von Gebirgen oder aus meteorologischen Gründen in größere Höhen führen. Weiterhin kommen die therapeutische Verwendung von Unterdruckkammern und Gebirgsaufstiege mit Seilbahnen u.ä. in Betracht.

B. Untersuchungen

I. Teil

Studien über die Wirkungen des Persantins bei Unterdruckkammeraufstiegen auf 4000 m Nennhöhe und Arbeitsbelastung

Hierbei sollten zunächst die Persantin-Wirkungen in Höhen geprüft werden, die gerade noch unterhalb der Störungsschwelle liegen, um festzustellen, ob sich dabei deutliche Hinweise für eine Beeinflussung der Höhentoleranz ergeben. Hierfür wurde eine Luftdruckherabsetzung gewählt, die mit 462 mm Hg einer Höhe von 4000 m ü.d.M. entspricht.

Methodik

Vorbemerkungen:

Als Versuchspersonen wurden 9 Studenten und 1 Studentin im Alter zwischen 23 und 28 Jahren mit gesunden Kreislauforganen und normotonen Blutdruckwerten ausgewählt. Alle Probanden waren sportlich nicht trainiert.

Die für unsere Versuche benutzte Unterdruckkammer wurde von Dr.med. W. Stucky in Frankfurt am Main zur Verfügung gestellt. Die Kammer hat einen Rauminhalt von $5,5 \text{ m}^3$. Der Aufstieg auf 4000 m Nennhöhe dauert etwa 6 Minuten.

Das Präparat "Persantin" wurde in der therapeutisch üblichen Einzeldosis von

$2 \text{ cm}^3 = 10 \text{ mg Persantin} = \text{ca. } 0,13 - 0,15 \text{ mg/kg}$
Körpergewicht verwandt.

Die Applikation erfolgte intravenös.

5 Minuten nach der Injektion wurde mit den Messungen folgender Werte begonnen:

- a.) dem Ausatmungsvolumen/min - mit einer Flüssigkeits-Gasuhr
- b.) der Atemfrequenz/min - durch Beobachtung der Exkursion des Gasuhrzeigers
- c.) der Pulsfrequenz/min - durch Palpation
- d.) dem Blutdruck, minütlich - nach Riva Rocci.

Mit jedem Proband wurden 5 Versuche, jeder an einem anderen Tag, durchgeführt:

- 1. am Boden ohne Persantin
- 2. am Boden mit Persantin
- 3. in der Unterdruckkammer ohne Persantin
- 4. in der Unterdruckkammer mit Persantin
- 5. in der Unterdruckkammer ohne Persantin

Der 5. Versuch sollte, als Kontrollversuch zu Versuch 3 gedacht, eine eventuelle Höhenanpassung aufzeigen.

Zunächst wurden die Versuchspersonen 15 Minuten an die zur Messung des Atemvolumens notwendige Maskenatmung gewöhnt. Alle Werte - Ruhewerte und Werte nach Arbeitsbelastung - wurden im Sitzen bestimmt.

Die zu leistende Arbeit bestand in 40 Kniebeugen bei einem Tempo von 30 pro Minute nach dem Takt eines Metro-noms. Nach Arbeit wurden zehnmal im Abstand von einer Minute die Werte a - d gemessen.

Versuchsergebnisse

Die vergleichende Betrachtung der Durchschnittswerte von Atmung, Pulsfrequenz und Blutdruck ergibt hinsichtlich der Persantinwirkung folgende Unterschiede:

a.) Atemvolumen/min:

Unter normalen Sauerstoffbedingungen am Boden weist die Berechnung eine Verminderung des AMV um durchschnittlich 1 Liter nach Persantin-Gabe aus, während in 4000 m Nennhöhe in Ruhe und nach Arbeit eine Steigerung desselben um durchschnittlich 1 bis 1,5 Liter zu erkennen ist

b.) Atemfrequenz/min:

Wie erwartet, verhalten sich sämtliche Versuchspersonen in ihrer Atemfrequenz sehr unterschiedlich. Die Werte haben für diese Untersuchungen keinen Aussagewert, weil es erfahrungsgemäß bei gesteigerter Atmung individuell verschieden ist, ob diese durch Frequenzsteigerung oder durch Vertiefung der Atmung erfolgt.

c.) Pulsfrequenz/min:

Am Boden reagieren von 10 nur 4 Versuchspersonen mit leichter Frequenzsteigerung unter Persantin nach Arbeit. Allgemein wird jedoch hierbei der Ruhewert rascher wieder erreicht.

In 4000 m Nennhöhe reagieren 8 Probanden mit Frequenzzunahme, 2 bleiben bei den gleichen Werten nach Persantin-Injektion. Das heißt also, über die allgemein in Höhe zu beobachtende Frequenzsteigerung hinaus wird hier ein Effekt des Persantins sichtbar.

d.) Blutdruck:

Die leichte blutdrucksenkende Wirkung des Persantins ist

unter normalen Sauerstoffverhältnissen sowohl in Ruhe als auch bei Arbeitsbelastung erkennbar.

Unter Sauerstoffmangel, entsprechend 4000 m Nennhöhe, tritt dieser Effekt nicht in Erscheinung. In 7 von 10 Fällen ist in den ersten 6 Minuten nach Arbeitsbelastung sogar ein leichter Druckanstieg von rd. 5 mm Hg systolisch beobachtet worden.

Zahlenmaterial

Die Versuchsergebnisse sind in den Tabellen I - VII zusammengestellt.

Die Tabellen I - V zeigen für Atemminutenvolumen, Atemfrequenz, Pulsfrequenz und Blutdruck Mittelwerte aus jeweils 10 Einzelprotokollen. In den Beilagen A - E sind sie grafisch dargestellt. Die Reihenfolge und Nummerierung der Tabellen entspricht der Reihenfolge der Versuche 1 - 5.

Tabelle VI (Blatt 1-3) zeigt in 2 Rubriken die Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den Versuchen ohne und mit Persantin, die Rubrik 3 "Veränderungen nach Persantin" enthält die Differenzwerte aus Rubrik 1 und 2, wobei die Vorzeichen (+)=Vermehrung, (-)=Verminderung der jeweiligen Meßwerte unter Persantineinfluß ausdrücken

Verglichen werden in dieser dreiteiligen Tabelle jeweils die entsprechenden Versuche, also

in Teil 1 (Bodenversuche) = Versuch 1 (ohne Persantin) und
Versuch 2 (mit Persantin);

in Teil 2 (Kammerversuche I) = Versuch 3 (ohne Persantin)
Versuch 4 (mit Persantin)

in Teil 3 (Kammerversuche II)= Versuch 5 (ohne Persantin)
Versuch 4 (mit Persantin)

Geht nun durch Differenzbildung der Meßwerte aus den Versuchen mit und ohne Persantin in Rubrik 3 der Tab. VI hervor,

welche Wirkungen das Präparat entfaltet, so war darüber hinaus wichtig zu erfahren, ob diese Veränderungen unter normalen Sauerstoffverhältnissen einerseits und unter Sauerstoffmangel andererseits unterschiedlich waren. Zu diesem Zwecke wurde

Tabelle VII aufgestellt. Sie zeigt unter I, II und III die Rubriken 3 der Tabelle VI (Blatt 1-3) nebeneinander, um so den Vergleich der "Veränderungen nach Persantin" zu vereinfachen.

So ist zum Beispiel unter a.) Atemvolumen abzulesen, daß Persantin am Boden (Rubrik I.) scheinbar das Atemvolumen reduziert, während unter Sauerstoffmangel überwiegend eine Steigerung registriert wird (Rubrik II.). Dies wird bestätigt in Rubrik III.

Subjektive Befunde

Keine der Versuchspersonen bemerkte zu irgendeinem Zeitpunkt der Versuche - weder am Boden noch in der Kammer - nach der Persantin-Injektion Veränderungen des Befindens.

Wie erwartet empfanden alle Beteiligten die Kniebeugen während der Kammerversuche als wesentlich anstrengender als am Boden, d.h. unter normalem Sauerstoffangebot. Auch in Ruhe wurde die Höhenwirkung beim Atmen bemerkt, was auch dem objektiven Befund erhöhter Atemvolumina entspricht.

Diskussion und Folgerungen

Die durchschnittliche Verminderung des Atemminutenvolumens am Boden nach Persantin-Injektion läßt an eine verbesserte Kapillarisation der Lungenstrombahn, eher noch an bessere Gewöhnung an die Maskenatmung denken. Die Steigerung des AMV in 4000 m Höhe in Ruhe und Arbeit unter Persantin-Wirkung scheint die schon

früher beobachtete atmungs-stimulierende Komponente des Präparates bei ausgeprägter arterieller Hypoxämie zu bestätigen.

Aus dem Verhalten der Herzfrequenz ist zu entnehmen, daß Persantin unter normalen Sauerstoffbedingungen die Erholungsphase des Kreislaufs nach Arbeitsbelastung abzukürzen scheint, während in 4000 m Höhe der übliche Höheneffekt einer Frequenzsteigerung durch das Medikament verstärkt wird.

Der Aussagewert der beobachteten Änderungen von Pulsfrequenz und Blutdruck ist zu geringfügig, um hieraus neue Erkenntnisse über die Wirkungsweise des Persantins bei Sauerstoffmangel ableiten zu können. Trotzdem darf angenommen werden, daß durch die therapeutisch übliche Dosierung des Persantins keine Verminderung der kurzfristigen Höhentoleranz in 4000 m eintritt, weder in Ruhe noch bei Arbeitsbelastung, soweit diese zeitlich bemessen bleibt. Auch hält sich die in Höhe registrierte Pulsfrequenzsteigerung unter Persantin-Einwirkung in so engen Grenzen, daß sie therapeutisch keine Bedeutung erlangt.

Die Versuchsergebnisse zeigten keine Verstärkung der geringen blutdrucksenkenden Wirkung des Präparates durch Sauerstoffmangel. Im Gegenteil läßt sich bei Arbeitsbelastung in der genannten Höhe **eher** eine Tendenz zur Steigerung des systolischen Druckes ablesen. Da außerdem die Atemvolumina erhöht sind, ist eine Verbesserung der Höhentoleranz anzunehmen, doch wird sie erst durch längeren Aufenthalt in dieser Höhe und durch

geeignetes Variieren in der Dosierung zu beweisen sein.

Zusammenfassend ergeben sich aus den Versuchsergebnissen eher Hinweise für eine positive als für eine negative Wirkung des Persantins im Hinblick auf die therapeutische Verwendung des Präparates bei Patienten mit coronaren Affektionen bei Sauerstoffmangel durch Höheneinwirkung.

Tabelle I

Protokoll von Versuch 1 - Bodenversuch ohne Persantin

Zeit	Blutdruck mm Hg	Puls /min	Atemfrequenz /min	Atemvolumen L/min
Ruhe	127/82	84	12	10
Nach Arbeit:				
1. Minute	165/71	126	15	25
2. "	163/78	106	14	18
3. "	155/76	97	13	15,5
4. "	143/76	94	12	13,5
5. "	136/77	92	12	12
6. "	129/78	92	12	11,5
7. "	125/80	93	11,5	10,5
8. "	125/80	91	11,5	10
9. "	115/80	91	12	9
10. "	123/79	92	11	9,5

Tabelle II

Protokoll von Versuch 2 - Bodenversuch mit Persantin

Zeit	Blutdruck mm Hg	Puls /min	Atemfrequenz /min	Atemvolumen L/min
Ruhe	122/78	84	14	9
Nach Arbeit:				
1. Minute	156/69	127	15	24
2. "	157/75	101	13	19,5
3. "	143/74	95	13	15
4. "	137/78	94	13	12,5
5. "	132/75	89	12	11,5
6. "	129/78	87	12	11
7. "	127/78	88	12	10
8. "	124/79	88	12	9
9. "	120/80	88	12	8,5
10. "	121/80	89	11	8,5

Tabelle III

Protokoll von Versuch 3 - Kammerversuch ohne Persantin

Zeit	Blutdruck mm Hg	Puls /min	Atemfrequenz /min	Atemvolumen l/min
Ruhe	119/73	94	12	12
Nach Arbeit:				
1. Minute	156/61	135	22	29
2. "	158/67	116	17	24
3. "	149/70	103	15	19
4. "	141/67	99	15	17
5. "	130/74	98	14	15,5
6. "	128/77	100	13	15
7. "	125/78	100	13	14,5
8. "	123/76	98	12	13
9. "	121/77	101	12	13
10. "	121/78	100	12	12,5

Tabelle IV

Protokoll von Versuch 4 - Kammerversuch mit Persantin

Zeit	Blutdruck mm Hg	Puls /min	Atemfrequenz /min	Atemvolumen l/min
Ruhe	123/69	96	11	11,5
Nach Arbeit:				
1. Minute	160/59	139	21	30
2. "	164/69	120	17	24
3. "	152/68	110	15	20
4. "	142/70	106	14	18
5. "	136/71	101	13	16,5
6. "	130/74	104	12	15
7. "	122/76	101	12	14
8. "	119/78	101	11	13,5
9. "	119/80	103	11	12,5
10. "	117/79	103	11	12,5

Tabelle V

Protokoll von Versuch 5 - Kammerversuch ohne Persantin

Zeit	Blutdruck mm Hg	Puls /min	Atemfrequenz /min	Atemvolumen L/min
Ruhe	120/72	92	11	10,5
Nach Arbeit:				
1. Minute	160/64	137	21	28,5
2. "	159/83	112	16	24
3. "	147/71	103	14	18,5
4. "	141/70	100	13	16
5. "	119/69	98	12	15
6. "	126/71	98	12	14
7. "	125/75	97	11	14
8. "	120/72	98	11	13
9. "	120/75	99	11	12,5
10. "	119/75	99	10	11,5

Anmerkung:

Wie bereits im Text ausgeführt, wurden die 10 Versuchspersonen alle den in Tab. I - V protokollierten 5 Versuchen unterzogen. Die am Ende vorliegenden 10 Einzelprotokolle eines jeden Versuches faßten wir rechnerisch zu den hier gezeigten Tabellen zusammen.

Tabelle VI

(Blatt 1)

Vergleich der Versuchsergebnisse mit und ohne Persantin
zur Ermittlung der Veränderungen nach Persantin

Teil 1: Bodenversuche - Versuche 1 und 2

Teil 2: Kammerversuche- Versuche 3 und 4

Teil 3: Kammerversuche- Versuche 5 und 4

Teil 1: Bodenversuche - Versuche 1 und 2

	ohne Pers.	mit Pers.	Veränderungen nach Persantin
a.) <u>Atemvolumen l/min</u>			
Ruhe	10	9	-1
1. Min. nach Arbeit	25	24	-1
2. "	18	19,5	+1,5
3. "	15,5	15	-0,5
4. "	13,5	12,5	-1
5. "	12	11,5	-0,5
6. "	11,5	11	-0,5
7. "	10,5	10	-0,5
8. "	10	9	-1
9. "	9	8,5	-0,5
10. "	9,5	8,5	-1

b.) Atemfrequenz/min

Ruhe	12	14	+2
1. Minute nach Arbeit	15	15	-
2. "	14	13	-1
3. "	13	13	-
4. "	12	13	+1
5. "	12	12	-
6. "	12	12	-
7. "	11	12	+1
8. "	11	12	+1
9. "	12	12	-
10. "	11	11	-

c.) Pulsfrequenz/min

Ruhe	84	84	-
1. Minute nach Arbeit	126	127	+1
2. "	106	101	-5
3. "	97	95	-2
4. "	94	94	-
5. "	92	89	-3
6. "	92	87	-5
7. "	93	88	-5
8. "	91	88	-3
9. "	91	88	-3
10. "	92	89	-3

d.) Blutdruck in mm Hg

Ruhe	127/82	122/78	-5/-4
1. Minute nach Arbeit	165/71	156/69	-9/-2
2. "	163/78	157/75	-6/-3
3. "	155/76	143/74	-12/-2
4. "	143/76	137/78	-6+2
5. "	136/77	132/75	-4/-2
6. "	129/78	129/78	- / -
7. "	125/80	127/78	+2/-2
8. "	125/80	124/79	-1/-1
9. "	115/80	120/80	+5/-
10. "	123/79	121/80	-2/+1

Tabelle VI

(Blatt 2)

Teil 2: Kammerversuche ----- Versuche 3 und 4

	ohne Pers.	mit Pers.	Veränderungen nach Persantin
<u>a.) Atemvolumen l/min</u>			
Ruhe	12	11,5	-0,5
1. Min. nach Arbeit	29	30	+1
2. "	24	24	-
3. "	19	20	+1
4. "	17	18	+1
5. "	15,5	16,5	+1
6. "	15	15	-
7. "	14,5	14	-0,5
8. "	13	13,5	+0,5
9. "	13	12,5	-0,5
10. "	12,5	12,5	-
<u>b.) Atemfrequenz/min</u>			
Ruhe	12	11	-1
1. Min. nach Arbeit	22	21	-1
2. Min. nach Arbeit	17	17	-
3. "	15	15	-
4. "	15	14	-1
5. "	14	13	-1
6. "	13	12	-1
7. "	13	12	-1
8. "	12	11	-1
9. "	12	11	-1
10. "	12	11	-1
<u>c.) Pulsfrequenz /min</u>			
Ruhe	94	96	+2
1. Min. nach Arbeit	135	139	+4
2. "	116	120	+4
3. "	103	110	+7
4. "	99	106	+7
5. "	98	101	+3
6. "	100	104	+4
7. "	100	101	+1
8. "	98	101	+3
9. "	101	103	+2
10. "	100	103	+3
<u>d.) Blutdruck in mm Hg</u>			
Ruhe	119/73	123/69	+4/-4
1. Min. nach Arbeit	156/61	160/59	+4/+2
2. "	158/67	164/69	+6/+2
3. "	149/70	152/68	+3/-2
4. "	141/67	142/70	+1/+3
5. "	130/74	136/71	+6/-3
6. "	128/77	130/74	+2/-3
7. "	125/78	122/76	-3/-2
8. "	123/76	119/78	-4/+2
9. "	121/77	119/80	-2/+3
10. "	121/78	117/79	-4/+1

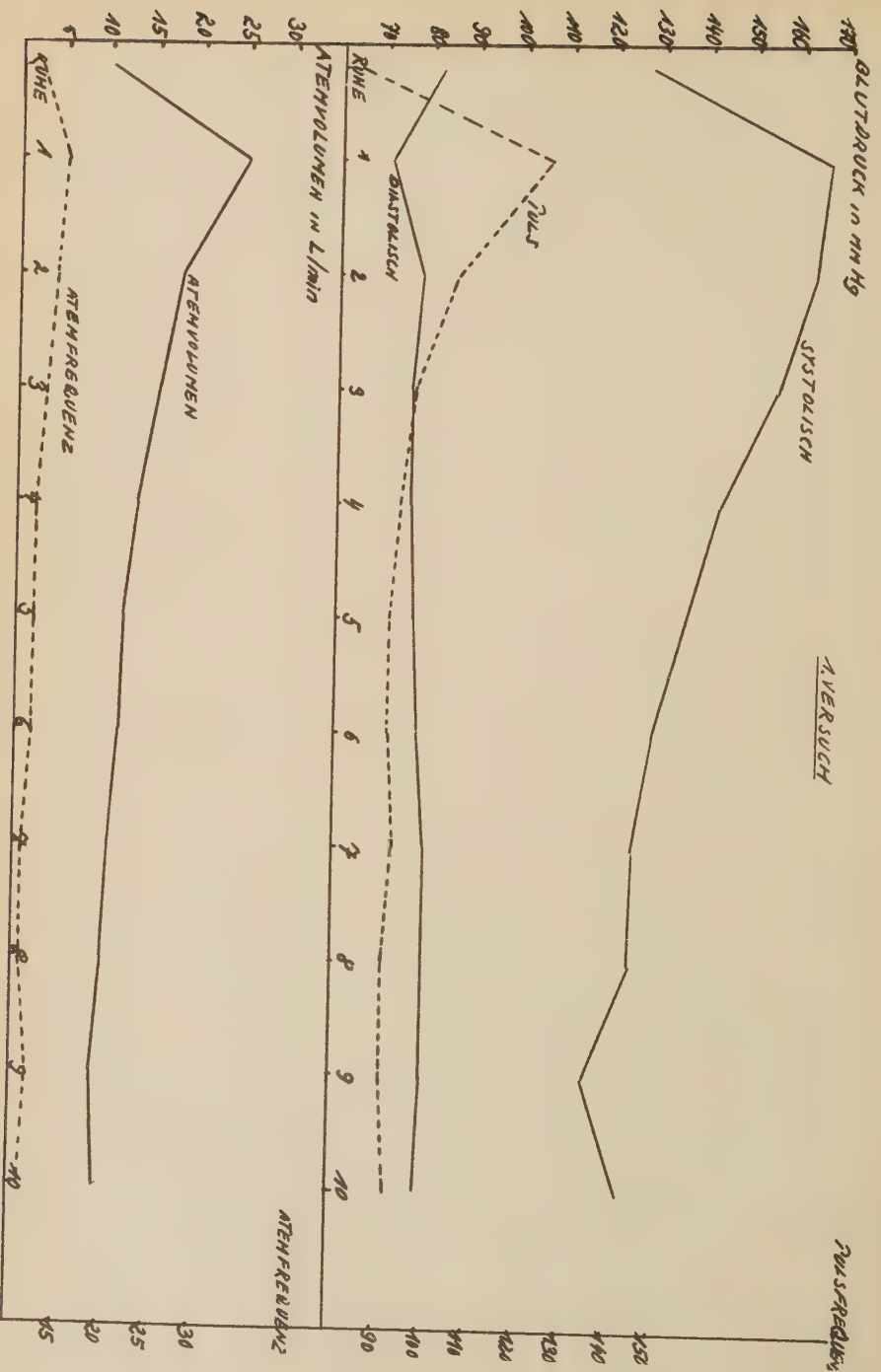
Teil 3: Kammerversuche - Versuche 5 und 4

	ohne Pers.	mit Pers.	Veränderungen nach Persantin
<u>a.) Atemvolumen l/min</u>			
Ruhe	10,5	11,5	+1
1. Minute nach Arbeit	28,5	30	+1,5
2. " "	24	24	-
3. " "	18,5	20	+1,5
4. " "	16	18	+2
5. " "	15	16,5	+1,5
6. " "	14	15	+1
7. " "	14	14	-
8. " "	13	13,5	+0,5
9. " "	12,5	12,5	-
10. " "	11,5	12,5	+1
<u>b.) Atemfrequenz/min</u>			
Ruhe	11	11	-
1. Minute nach Arbeit	21	21	-
2. " "	16	17	+1
3. " "	14	15	+1
4. " "	13	14	+1
5. " "	12	13	+1
6. " "	12	12	-
7. " "	11	12	+1
8. " "	11	11	-
9. " "	11	11	-
10. " "	10	11	+1
<u>c.) Pulsfrequenz/min</u>			
Ruhe	92	96	+4
1. Minute nach Arbeit	136	138	+2
2. " "	112	120	+8
3. " "	103	110	+7
4. " "	100	106	+6
5. " "	98	101	+3
6. " "	98	104	+6
7. " "	97	101	+4
8. " "	98	101	+3
9. " "	99	103	+4
10. " "	99	103	+4
<u>d.) Blutdruck in mm Hg</u>			
Ruhe	120/72	123/69	+3/-3
1. Minute nach Arbeit	160/64	160/59	-/-5
2. " "	159/83	164/69	+5/-14
3. " "	147/71	152/68	+5/-3
4. " "	141/70	142/70	+1/-
5. " "	119/69	136/71	+17/+2
6. " "	126/71	130/74	+4/+3
7. " "	125/75	122/76	-3/+1
8. " "	120/72	119/78	-1/+5
9. " "	120/75	119/80	-1/+5
10. " "	119/75	117/79	-2/+4

Tabelle VII

Gegenüberstellung der unter Persantineinwirkung festgestellten Veränderungen.

	I. Boden (Versuch 1/2)	II. Kammer (Versuch 3/4)	III. Kammer (Versuch 5/4)
<u>a.) Atemvolumen/min</u>			
Ruhe	-1	-0,5	+1
1. Min.n.Arbeit	-1	+1	+1,5
2. "	+1,5	-	-
3. "	-0,5	+1	+1,5
4. "	-1	+1	+2
5. "	-0,5	+1	+1,5
6. "	-0,5	-	+1
7. "	-0,5	-0,5	-
8. "	-1	+0,5	+0,5
9. "	-0,5	-0,5	-
10. "	-1	-	+1
<u>b.) Atemfrequenz/min</u>			
Ruhe	+2	-1	-
1. Min.n.Arbeit	-	-1	-
2. "	-1	-	+1
3. "	-	-	+1
4. "	+1	-1	+1
5. "	-	-1	+1
6. "	-	-1	-
7. "	+1	-1	+1
8. "	+1	-1	-
9. "	-	-1	-
10. "	-	-1	+1
<u>c.) Pulsfrequenz/min</u>			
Ruhe	-	+2	+4
1. Min.n.Arbeit	+1	+4	+2
2. "	-5	+4	+8
3. "	-2	+7+	+7
4. "	-	+7	+6
5. "	-3	+3	+3
6. "	-5	+4	+6
7. "	-5	+1	+4
8. "	-3	+3	+3
9. "	-3	+2	+4
10. "	-3	+3	+4
<u>d.) Blutdruck</u>			
Ruhe	-5/-4	+4/-4	+3/-3
1. Min.n.Arbeit	-9/-2	+4/-2	-/-5
2. "	-6/-3	+6/+2	+5/-14
3. "	-12/-2	+3/-2	+5/-3
4. "	-6/+2	+1/+3	+1/-
5. "	-4/-2	+6/-3	+17/+2
6. "	-/-	+2/-3	+4/+3
7. "	+2/-2	-3/-2	-3/+1
8. "	-1/-1	-4/+2	-1/+5
9. "	+5/-	-2/+3	-1/+5
10. "	-2/+1	-4/+1	-2/+4



2. VERSUCH

BLUTDRUCK IN mmHg

PULS-
FREQUENZ

SYSTOLISCH



PULS



DIAPHAGM.



ATEMVOLUMEN IN l/min

ATEM-
FREQUENZ

ATEMVOLUMEN



ATEMFREQUENZ



Blutdruck in mmHg

SKTOLISCH

3. VERSUCH

PULS-FREQUENZ

PULS

ZWISCHENSCH

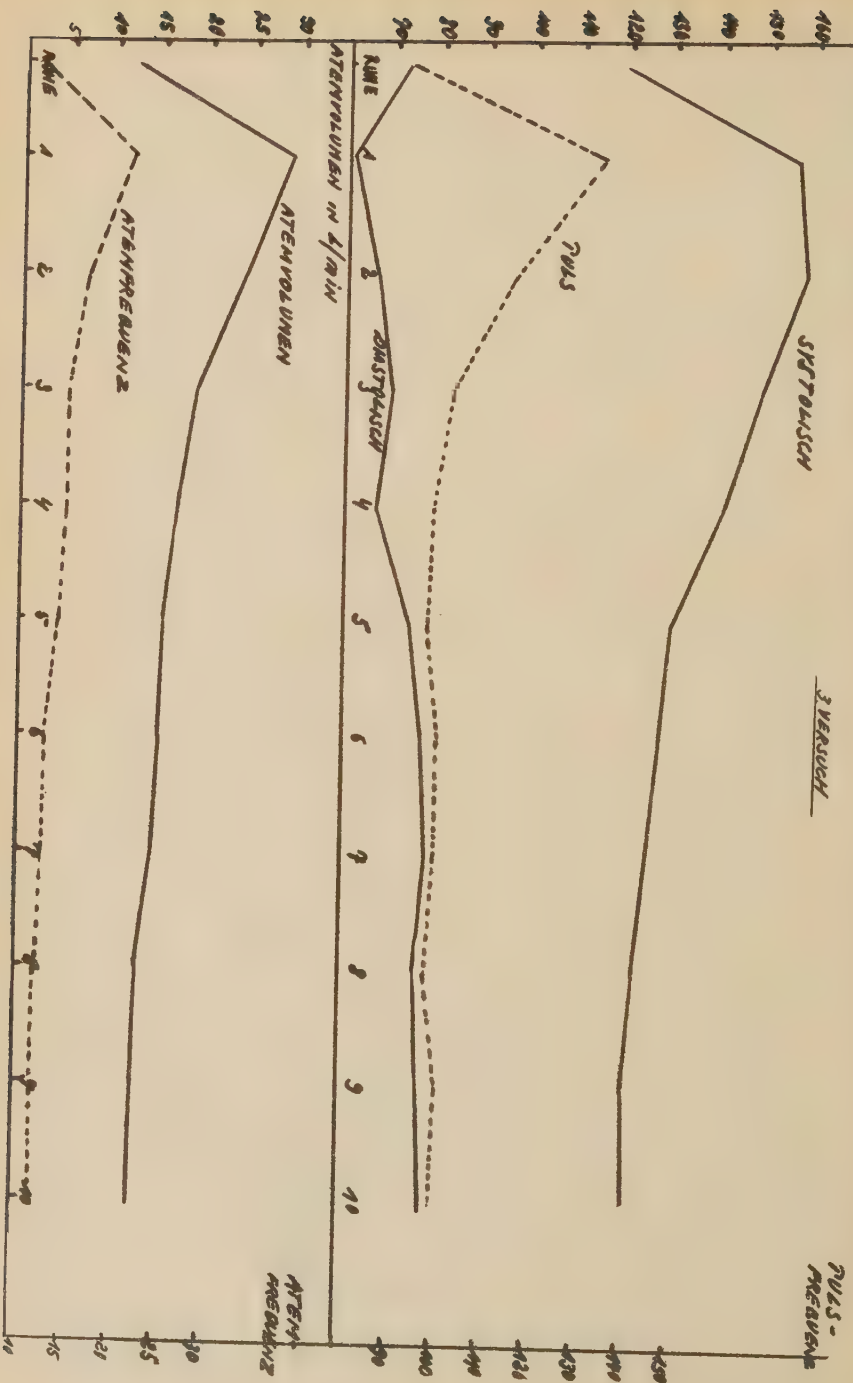
RUHE

ATEMVOLUMEN in l/min

ATEMVOLUMEN

ATEMFREQUENZ

AMIE



170 BLUTDRUCK in mm Hg

PULS-
FREQUENZ

4. VERSUCH

SYSTOLISCH

PULS

DIASTOLISCH

ATMEN
VOLUMEN in l/min

ATEM-
FREQUENZ

ATEMVOLUMEN

ATEMFREQUENZ

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

10

10

9

8

7

6

5

4

3

2

1

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

275

280

285

290

295

300

305

310

315

320

325

330

335

340

345

350

355

360

365

370

375

380

385

390

395

400

405

410

415

420

425

430

435

440

445

450

455

460

465

470

475

480

485

490

495

500

505

510

515

520

525

530

535

540

545

550

555

560

565

570

575

580

585

590

595

600

605

610

615

620

625

630

635

640

645

650

655

660

665

670

675

680

685

690

695

700

705

710

715

720

725

730

735

740

745

750

755

760

765

770

775

780

785

790

795

800

805

810

815

820

825

830

835

840

845

850

855

860

865

870

875

880

885

890

895

900

905

910

915

920

925

930

935

940

945

950

955

960

965

970

975

980

985

990

995

1000

1005

1010

1015

1020

1025

1030

1035

1040

1045

1050

1055

1060

1065

1070

1075

1080

1085

1090

1095

1100

1105

1110

1115

1120

1125

1130

1135

1140

1145

1150

1155

1160

1165

1170

1175

1180

1185

1190

1195

1200

1205

1210

1215

1220

1225

1230

1235

1240

1245

1250

1255

1260

1265

1270

1275

1280

1285

1290

1295

1300

1305

1310

1315

1320

1325

1330

1335

1340

1345

1350

1355

1360

1365

1370

1375

1380

1385

1390

1395

1400

1405

1410

1415

1420

1425

1430

1435

1440

1445

1450

1455

1460

1465

1470

1475

1480

1485

1490

1495

1500

1505

1510

1515

1520

1525

1530

1535

1540

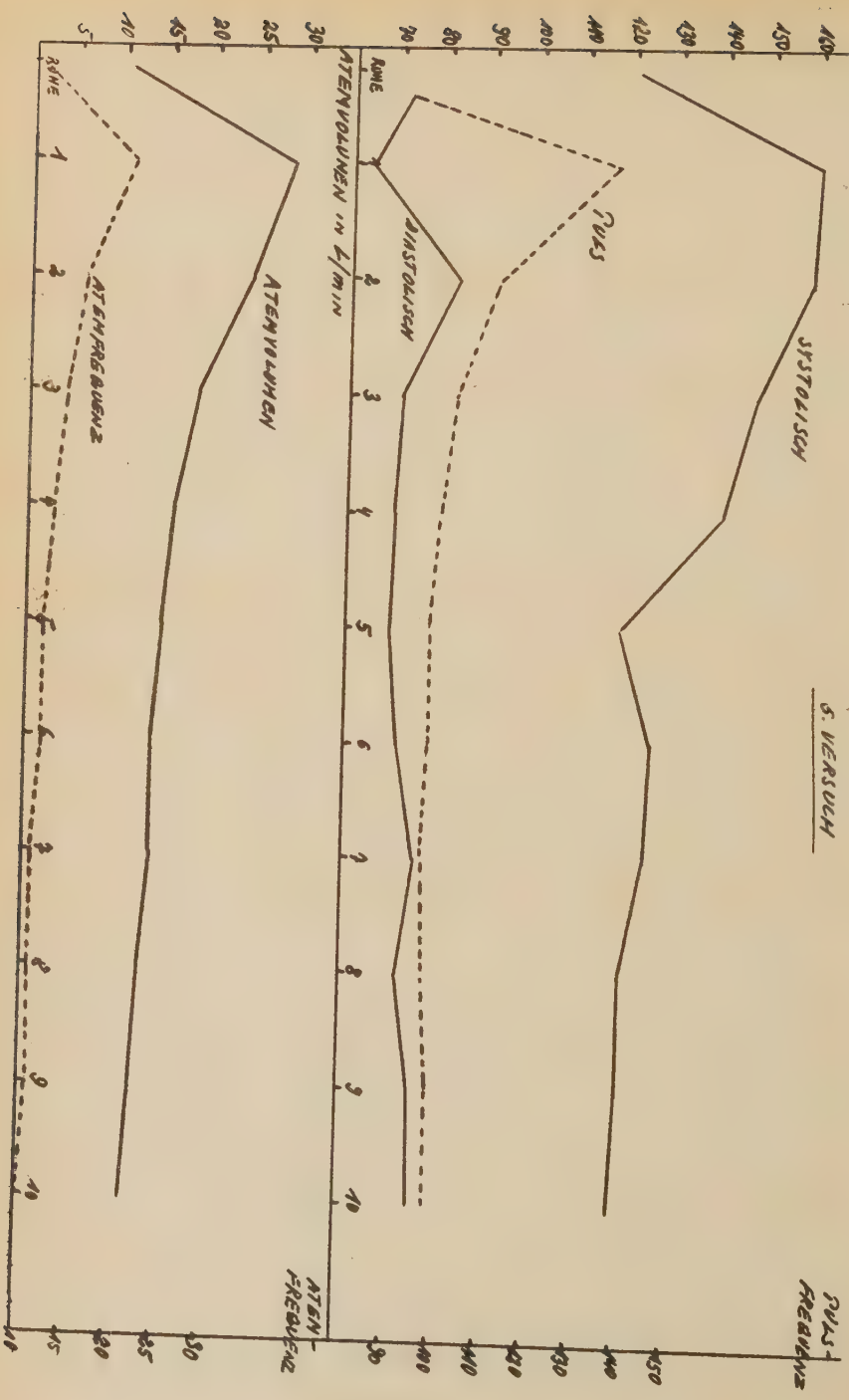
1545

1550

15

BLUTDRUCK in mm Hg

5. VERSUCH



II. Teil

Untersuchungen über den Einfluß des Persantins auf
den Ablauf des Zahlen-Schreibtests nach Lottig¹²⁾
bei Unterdruckkammerversuchen in 7600 m Nennhöhe.

Wie bereits erwähnt, konnte H. Neumann⁷⁾ bei der Behandlung therapieresistenter Fälle von Cerebralsklerose mit Persantin deutliche Besserungen des subjektiven und objektiven Befindens herbeiführen. Auf Grund dieser eindrucksvollen Erfolge lag der Gedanke nahe, daß das Persantin auch beim Gesunden bei künstlicher Hypoxie die Sauerstoffversorgung des Gehirns verbessern könnte. Es erschien möglich, daß im akuten Sauerstoffmangelversuch nach Persantin-Medikation die cerebralen Erscheinungen des O₂-Mangels verzögert auftreten.

Außerdem hätten derartige Versuche auch Hinweise geben können, ob die sonst nur geringe Neigung des Medikamentes zur Blutdrucksenkung bei so hochgradigem Sauerstoffmangel eine vorzeitige Kollapsneigung hervorruft.

Zur Untersuchung dieser Fragen erschien uns der Zahlen-Schreibtest nach Lottig im Höhenlagenversuch bei einer Nennhöhe von 7500 m = 287 mm Hg gut geeignet.

Anmerkungen

Ein Sauerstoffmangel in der Unterdruckkammer kann auf verschiedene Art herbeigeführt werden:

1. im sog. "Höhen_aufstiegsversuch" mit fortschreitender Herabsetzung des Luftdruckes,
2. im sog. "Höhenlagenversuch"; hierbei wird eine künstliche Sauerstoffatmung nach Erreichen einer bestimmten Höhe unterbrochen.

Der von uns gewählte Höhenlagenversuch, in 7500 - 7600 m Nennhöhe, bietet die Möglichkeit, in kurzer Frist die Auswirkungen des Sauerstoffmangels auf die Großhirnfunktionen zu studieren, da hier die Zeitspanne bis zum Eintreten von Bewußtseinsstörungen und bis zur Schreibunfähigkeit bei der Mehrzahl der Versuchspersonen nur wenige Minuten beträgt. Diese Zeitspanne - nach Strughold "Zeitreserve" genannt - und besonders auch der Leistungsabfall z.B. im Zahlenschreibtest nach Lottig geben objektiv erfaßbare Werte für die Bestimmung der jeweiligen Höhentoleranz.

Von Diringshofen und Lottig¹¹⁾ haben diesen Zahlenschreibtest in 7500 m Nennhöhe in die sog. Lehr-Untersuchung auf Höhenwirkung eingeführt, die im 2. Weltkrieg bei mehr als 100 000 Fliegern durchgeführt worden ist.

Bei diesem Test müssen die Versuchspersonen nach Entzug der künstlichen Sauerstoffzufuhr mehrstellige Zahlen von 999 in rückläufiger Folge schreiben. Durch Markierung bestimmter zeitlicher Abstände gelingt es, den Leistungsabfall bei folgenden charakteristischen Veränderungen zu erfassen:

Dem Zeitpunkt

- a.) bis zum 1. Verschreiben (Störungsschwelle)
- b.) bis zum deutlichen Größerwerden der Schrift
- c.) bis zum 1. Verrechnen

- d.) bis zum wiederholten Verrechnen
- e.) bis zur Verzerrung des Schriftbildes (Schmieren)
- f.) bis zur völligen Schreibunfähigkeit (kritische Schwelle)

Anmerkungen zur Bewertung der Versuchsergebnisse

Luft und Schwarzbach¹³⁾ fanden bei Versuchen mit insgesamt 225 Personen in 7500 m Nennhöhe in der Underdruckkammer folgende durchschnittliche Zeitreserve:

bei einem erstmaligen Versuch: 7' 45"

bei einem Wiederholungsversuch (1 Tag später): 8' 41"

die maximalen Schwankungen betrugen $\pm$ 5 Minuten.

Bei einer Gruppe von 100 Versuchspersonen im Alter von 25-30 Jahren, entsprechend dem Alter unserer Versuchspersonen, fand man eine durchschnittliche Zeitreserve von 7' 54"

Weiterhin differenzierten die Verfasser ihre Versuche im Verhältnis zum Blutdruck und fanden

a.) in einer Gruppe von 14 Personen mit einem durchschnittlichen Blutdruck von 146/79 eine Zeitreserve von 8' 06"

b.) in einer Gruppe von 30 Personen mit einem durchschnittlichen Blutdruck von 123/76 eine Zeitreserve von 6' 00"

Dies spricht für eine Verbesserung der Höhentoleranz durch arterielle Blutdruckerhöhung infolge verbesserter Gehirndurchblutung und läßt vermuten, daß

eine eventuelle Blutdrucksenkung durch Persantin bei akutem Sauerstoffmangel die Zeitreserve vermindern könnte.

Frühere Versuche dieser Art (von Diringshofen und Lottig) hatten erkennen lassen, daß eine Höhenanpassung, soweit sie bei wenigen Höhenlagenversuchen überhaupt zu beobachten ist, nur die Zeitspanne bis zum Überschreiten der Störungsschwelle verlängert, während die gesamte Zeitreserve bis zur kritischen Schwelle meist unbeeinflusst bleibt. Die von Luft und Schwarzbach gefundene Verlängerung der Zeitreserve im zweiten Höhenlagenversuch am nächsten Tag läßt sich durch die Gewöhnung an die vorher noch unbekannte und daher psychisch beeindruckende Versuchssituation erklären.

Diese Erfahrungen wurden in den hier beschriebenen Untersuchungen berücksichtigt, indem zuvor mit allen Probanden ein Einweisungsversuch mit Zahlenschreibtest unternommen wurde.

Methodik

Als Versuchspersonen dienten wieder 5 Studenten, die schon bei der ersten Versuchsreihe (Teil I) mitgewirkt hatten. Die Versuche fanden etwa 1 Stunde nach dem Mittagessen statt. Außerdem achteten wir darauf, daß sich keine Versuchsperson in ermüdetem Zustand befand.

Der Aufstieg in der Unterdruckkammer auf die Nennhöhe von 7600 m dauerte knapp 10 Minuten. Ab 5000 m atmeten Proband und Beobachter aus einem Dräger-Höhenatmer Sauerstoff.

Die Durchlüftung der Kammer nach Erreichen der Höhe von 7700 m betrug rund 3 cbm innerhalb 10 Minuten. Durch die Ausatmung des Sauerstoffs in die Kammerluft wurde trotz Ventilation der Unterdruckkammer die effektive Nennhöhe um 100 - 200 m reduziert. Sie betrug zu Beginn etwa 7700 m und am Ende durch Steigerung des O_2 -Partialdruckes ungefähr 7500 m. Das Präparat Persantin wurde wieder in therapeutischen Dosen gegeben, und zwar

- a.) peroral in Dragéeform (1 Drg. = 12,5 mg Persantin)
hierbei nahm jeder Proband 7 Tage lang 3x2 Drg./die
- b.) intravenös (1 Ampulle = 10 mg Persantin)
wir injizierten einmalig 2 ccm = 1 Amp. 5 Minuten vor Beginn der Versuche.

Nach einem Einweisungsversuch wurden von jedem Probanden 3 Versuche in der Unterdruckkammer durchgeführt:

- 1. Versuch ohne Persantin
- 2. Versuch nach peroraler Persantin-Medikation
- 3. Versuch nach intravenöser Persantin-Medikation

Die zwischen dem 1. und 2. Versuch liegende Frist von 7 Tagen wurde auch zwischen dem 2. und 3. Versuch eingehalten.

In unserem Zahlen-Schreibtest nach Lottig hatte die Versuchsperson dreistellige Zahlen - von 999 an abwärts, je sechs in horizontaler Folge - zu schreiben. Jeweils der Ablauf einer halben Minute wurde mit einem senkrechten Strich markiert, außerdem besondere Beobachtungen vermerkt.

Das Zahlenschreiben gemäß dem Schreibtest wurde vor den Kammerversuchen mit den Probanden geübt, um einen Routinefaktor während der Untersuchungen auszuschalten.

Verlauf der Versuche

Wie bereits erwähnt, atmeten Versuchsperson und Beobachter bis zu einer Luftdruckherabsetzung entsprechend 5000 m Höhe die atmosphärische Kammerluft, danach bis 7700 m reinen Sauerstoff. Es wurde darauf geachtet, daß die Versuchspersonen am Sauerstoffgerät normal atmeten, um eine unnötige Sauerstoffanreicherung in der Kammerluft zu vermeiden.

Ab 7500 m Nennhöhe begann die Versuchsperson noch bei Sauerstoffatmung mit dem Zahlenschreiben. Unmittelbar nach Erreichen von 7700 m Nennhöhe wurde die Sauerstoffzufuhr der Versuchsperson durch Abnahme der Atemmaske unterbrochen und mit dem eigentlichen Test begonnen. Nach Eintritt der Schreibunfähigkeit, spätestens jedoch nach 8 Minuten wurde der Versuch durch Wiederaufsetzen der Sauerstoffmaske beendet.

Ergebnisse

Die als Ergebnis erhaltenen Zeitwerte wurden in den Tabellen a - f entsprechend der Anordnung der charakteristischen Veränderungen auf Seite 26 (a. - f.) zusammengestellt.

Um zu erkennen, welche Differenzen sich in Bezug auf den Versuch 1 = ohne Persantin-Medikation ergeben, zeigt Tabelle VIII diese Differenzwerte in zwei Rubriken. Wieder bedeutet (+) eine Verlängerung, (-) eine Verkürzung der jeweiligen Zeitspanne im Vergleich zu dem entsprechenden Wert aus dem Versuch ohne Persantin (Versuch 1).

Ergebnisse und ihre Diskussion

An Hand der Tabelle VIII könnte man einen geringen Gewöhnungseffekt bis zum 1. Verrechnen annehmen, doch ist das Verhalten insgesamt nicht einheitlich. Die Versuchsperson Loch scheint in fast allen Phasen des Tests unter Persantinwirkung leistungsgemindert. Alle anderen Probanden zeigen ein so wechselvolles Bild, daß eindeutige Resultate nicht daraus entnommen werden können.

Hinsichtlich der Zeitreserve bis zur Schreibunfähigkeit geben Simon und Meyer eine Verlängerung, Loch und Ludwig eine Verkürzung unter Persantin-Einwirkung zu erkennen. Markhoff reagiert auf orale Zufuhr mit Verlängerung, auf intravenöse Gabe mit Verkürzung. Ein Vorversuch Markhoffs mit intravenöser Persantin-Gabe mußte wegen begründeter Anzeichen eines Kollapses kurzfristig abgebrochen werden.

Legt man bei der Betrachtung unserer Versuchsergebnisse die von Luft und Schwarzbach¹³⁾ ermittelten individuellen Schwankungen von durchschnittlich 5 Minuten zugrunde, so ergibt sich, daß unsere Werte noch in diesem Bereich der normalen Schwankungsbreite liegen. Erst wesentlich größere Differenzen wären signifikant.

Jedenfalls ergeben sich weder deutliche Hinweise für eine Verminderung der Höhentoleranz noch für eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung des gesunden Zentralnervensystems unter akuten Hypoxie-Bedingungen andererseits. Der Gedanke, daß durch eine perorale Behandlung mit Persantin unter Verwendung therapeutisch üblicher Dosen bei akutem Sauerstoffmangel eine Neigung zum vorzeitigen Höhenkollaps eintreten könnte, wurde durch unsere Versuchsergebnisse nicht bestätigt.

Soweit überhaupt aus diesen wenigen Versuchen Aussagen erlaubt sind, sprechen sie jedoch dafür, daß eine Persantin-Behandlung bei Passagieren im Luftverkehr und anderen Höhenanstiegen nicht kontraindiziert ist.

Wenn wir von dem wahrscheinlich psychisch bedingten Erscheinungsbild eines beginnenden Kollapses bei dem Probanden Markhoff nach Persantin-Injektion absehen, kann aus den übrigen Versuchsergebnissen keine bedenkliche Steigerung der Höhenkollapsbereitschaft nach intravenöser Persantingabe in therapeutischer Dosierung geschlossen werden. Ob jedoch höhere Dosen des Präparates bei akutem Sauerstoffmangel eine kritische Blutdrucksenkung hervorrufen, wurde durch unsere Untersuchungen nicht geklärt. Ohne eine solche Blutdrucksenkung dürfte wohl eine negative Wirkung des Persantins auf die cerebralen Funktionen bei akutem Sauerstoffmangel kaum zu erwarten sein.

Zusammengefaßt ergab sich, daß der Zahlen-Schreibtest nach Lottig im Höhenlagenversuch in 7600 m Nennhöhe keine Verminderung, aber auch keine signifikante Verbesserung der Höhentoleranz durch Persantin-Medikation im Bereich der therapeutisch üblichen Einzeldosen aufzeigt.

Tabelle A

Zeit bis zum ersten Verschreiben

Versuchsperson	1. Versuch ohne Pers.	2. Versuch mit Pers.	3. Versuch mit Pers.
Loch	1' 15"	1' 15"	1' 30"
Markhoff	2'	1' 40"	2' 15"
Meyer	2' 15"	2' 30"	2' 30"
Simon	1' 45"	1' 45"	1' 40"
Ludwig	1' 30"	1' 15"	1' 30"
Durchschnitt	1' 45"	1' 21"	2' 05"
	=====	=====	=====

Tabelle B

Zeit bis zum Größerwerden der Schrift

Versuchsperson	1. Versuch ohne Pers.	2. Versuch mit Pers.	3. Versuch mit Pers.
Loch	2'	1' 15"	1' 50"
Markhoff	2'	2' 30"	1' 30"
Meyer	2' 15"	3'	3'
Simon	1' 45"	2' 20"	2' 20"
Ludwig	2'	1' 30"	1' 30"
Durchschnitt	2'	2' 07"	2' 02"
	=====	=====	=====

Tabelle C

Zeit bis zum ersten Verrechnen

Versuchsperson	1. Versuch ohne Pers.	2. Versuch mit Pers.	3. Versuch mit Pers.
Loch	1' 40"	1' 15"	1' 20"
Markhoff	2'	2' 30"	2' 20"
Meyer	2' 20"	2' 30"	3' 15"
Simon	1' 50"	2'	1' 45"
Ludwig	1' 30"	1' 30"	1' 30"
Durchschnitt	1' 52"	1' 59"	2' 02"
	=====	=====	=====

Tabelle D

Zeit bis zum laufenden Verrechnen

Versuchsperson	1. Versuch ohne Pers.	2. Versuch mit Persantin	3. Versuch mit Pers.
Loch	3' 20"	2'	2'
Markhoff	4'	4' 30"	3'
Meyer	3' 20"	2' 50"	3' 30"
Simon	2' 30"	3'	4' 20"
Ludwig	5'	5' 40"	5'
Durchschnitt	3' 38"	3' 36"	3' 34"

Tabelle E

Zeit bis zur Verzerrung der Schrift (Schmierern)

Versuchsperson	1. Versuch ohne Pers.	2. Versuch mit Pers.	3. Versuch mit Pers.
Loch	4' 30"	2' 20"	2'
Markhoff	6' 30"	6' 30"	4'
Meyer	3' 30"	3' 10"	3' 40"
Simon	4'	3'	3' 30"
Ludwig	5'	4'	5'
Durchschnitt	4' 42"	3' 48"	3' 38"

Tabelle F

Zeit bis zur Schreibunfähigkeit

Versuchsperson	1. Versuch ohne Pers.	2. Versuch mit Pers.	3. Versuch mit Pers.
Loch	6' 20"	4'	5'
Markhoff	7'	8'	6'
Meyer	4' 30"	5' 30"	4' 30"
Simon	7'	8'	8'
Ludwig	9'	8' 30"	7'
Durchschnitt	6' 46"	6' 48"	6' 06"

Tabelle VIII

Gegenüberstellung der Differenzwerte aus Versuch 2 (Pers. oral) und Versuch 3 (Pers. i.v.) in Bezug auf Versuch 1 (ohne Pers.)

<u>Zu Tab. A</u>	<u>Versuch 2</u>	<u>Versuch 3</u>
Loch	---	+ 15"
Markhoff	- 20"	+ 15"
Meyer	+ 15"	+ 15"
Simon	---	- 5"
Ludwig	- 15"	---
Durchschnitt	+ 6"	+ 20"

<u>Zu Tab. B</u>		
Loch	- 45"	- 10"
Markhoff	+ 30"	- 30"
Meyer	+ 45"	+ 45"
Simon	+ 35"	+ 35"
Ludwig	- 30"	- 30"
Durchschnitt	+ 7"	+ 2"

<u>Zu Tab. C</u>		
Loch	- 25"	- 20"
Markhoff	+ 30"	+ 20"
Meyer	+ 10"	+ 55"
Simon	+ 10"	- 5"
Ludwig	---	---
Durchschnitt	+ 7"	+ 10"

<u>Zu Tab. D</u>		
Loch	- 1' 20"	- 1' 20"
Markhoff	+ 0' 30"	- 1' 00"
Meyer	- 0' 30"	+ 0' 10"
Simon	+ 0' 30"	+ 1' 50"
Ludwig	+ 0' 40"	---
Durchschnitt	- 0' 02"	- 0' 04"

Tabelle VIII (Blatt 2)

	<u>Versuch 2</u>	<u>Versuch 3</u>
<u>Zu Tab. E</u>		
Loch	- 2' 10"	- 2' 30"
Markhoff	----	- 2' 30"
Meyer	- 0' 20"	+ 0' 10"
Simon	- 1' 00"	- 0' 30"
Ludwig	- 1' 00"	----
Durchschnitt	- 0' 54"	- 1' 04"

<u>Zu Tab. F</u>		
Loch	- 2' 20"	- 1' 20"
Markhoff	+ 1' 00 "	- 1' 00"
Meyer	+ 1' 00"	----
Simon	+ 1' 00"	+ 1' 00"
Ludwig	- 0' 30"	- 2' 00"
Durchschnitt	+ 0' 02"	- 0' 40"

999	998	997	996	995	994
993	992	991	990	989	988
987	986	985	984	983	982
981	980	979	978	977	976
975	974	973	972	971	970
969	968	967	966	965	964
963	962	961	960	959	958
957	956	955	954	953	952
951	950	949	948	947	946
945	944	943	942	941	940
939	938	937	936	935	934
933	932	931	930	929	928
927	926	925	924	923	922
921	920	919	918	917	916
915	914	913	912	911	910
909	908	907	906	905	904
903	902	901	900	899	898
897	896	895	894	893	892
891	890	889	888	887	886
885	884	883	882	881	880
879	878	877	876	875	874
873	872	871	870	869	868
867	866	865	864	863	862
861	860	859	858	857	856
855	854	853	852	851	850
849	848	847	846	845	844
843	842	841	840	839	838
837	836	835	834	833	832
831	830	829	828	827	826
825	824	823	822	821	820
819	818	817	816	815	814
813	812	811	810	809	808
807	806	805	804	803	802
801	800	799	798	797	796
795	794	793	792	791	790
789	788	787	786	785	784
783	782	781	780	779	778
777	776	775	774	773	772
771	770	769	768	767	766
765	764	763	762	761	760
759	758	757	756	755	754
753	752	751	750	749	748
747	746	745	744	743	742
741	740	739	738	737	736
735	734	733	732	731	730
729	728	727	726	725	724
723	722	721	720	719	718
717	716	715	714	713	712
711	710	709	708	707	706
705	704	703	702	701	700
699	698	697	696	695	694
693	692	691	690	689	688
687	686	685	684	683	682
681	680	679	678	677	676
675	674	673	672	671	670
669	668	667	666	665	664
663	662	661	660	659	658
657	656	655	654	653	652
651	650	649	648	647	646
645	644	643	642	641	640
639	638	637	636	635	634
633	632	631	630	629	628
627	626	625	624	623	622
621	620	619	618	617	616
615	614	613	612	611	610
609	608	607	606	605	604
603	602	601	600	599	598</

Beispiel eines Versuchsprotokolls nach intra-
venöser Gabe von 2 cm³ Persantin

Z u s a m m e n f a s s u n g

Es wird über Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen berichtet, die sich mit dem Einfluß des Medikamentes "Persantin" auf physiologische Wirkungen des akuten Sauerstoffmangels in der Unterdruckkammer befassen. Es sollte im Sinne einer Forschungsvorprüfung geklärt werden, ob die Applikation therapeutisch üblicher Einzeldosen dieses Präparates eine signifikante Änderung der Höhentoleranz erkennen läßt.

Allgemein bestehen die physiologischen Anpassungsreaktionen des Organismus an Sauerstoffmangel in Steigerung der Herzfrequenz, Vergrößerung des Schlagvolumens und verstärkter Atemtätigkeit. Reichen diese Reaktionen nicht mehr aus, so ist als unmittelbare Folge eine Abnahme der muskulären Leistungsfähigkeit und allgemeine Leistungsminderung des Zentralnervensystems und der Sinnesorgane zu beobachten.

Auf Grund der bisherigen Erfahrungen mit dem Präparat "Persantin" waren sowohl positive als auch negative Effekte zu erwarten.

Als positive Effekte galten:

1. gesteigerte Sauerstoffversorgung des Myocards
2. gesteigerte arterielle Sauerstoffsättigung durch Anregung der Atmung
3. gesteigerte cerebrale Durchblutung
4. subjektive und objektive Leistungszunahme

Mögliche negative Wirkungen:

1. größerer CO₂-Verlust durch Hyperventilation

2. Neigung zur Blutdrucksenkung, damit in kritischen Höhenbereichen eventuell die Gefahr eines vorzeitigen Höhenkollapses.

Hierdurch hätte durchaus die therapeutische Indikationsbreite des Präparates eingeschränkt werden können.

Der I. Teil

unserer Untersuchungen mit 10 gesunden Versuchspersonen betrifft die Wirkungen von 10 mg intravenös applizierten Persantins bei Unterdruckkammeraufstiegen auf 4000 m Nennhöhe und bei Arbeitsbelastung unter diesen Bedingungen. Gemessen wurde dabei die Frequenz und das Minutenvolumen der Atmung, die Pulsfrequenz und der Blutdruck.

Die Atmung und das allgemeine Befinden zeigten keine signifikanten Unterschiede. Die Voruntersuchungen unter normalen Sauerstoffverhältnissen (Versuch 1 und 2) ergaben nur eine geringfügige Neigung zur Blutdrucksenkung. In 4000 m Nennhöhe war dieser Effekt nicht mehr erkennbar. Ein leichter Blutdruckanstieg bei gleichzeitiger Steigerung des Herzminutenvolumens läßt im Gegenteil auf eine Verbesserung der Kreislaufverhältnisse bei der gewählten Höhe schließen. Die Höhentoleranz erscheint hierdurch erweitert, der therapeutischen Verwendung stehen keine nachteiligen Beobachtungen entgegen.

Der II. Teil

unserer Untersuchungen mit 5 Versuchspersonen betraf den Einfluß einer

- a.) siebentägigen Gabe von 3 x 25 mg Persantin peroral,
- b.) einmaligen Gabe von 10 mg Persantin i.v.

auf den Ablauf des Zahlenschreibtests nach Lottig in 7600 m Nennhöhe als Indikator der Höhentoleranz.

Auf Grund klinischer Beobachtungen bei der Behandlung von Cerebralsklerose mit Persantin erschien es möglich, daß auch beim Gesunden die Folgen cerebraler Hypoxie reduziert werden könnten. Andererseits hätte auch eine Neigung zum vorzeitigen Höhenkollaps durch Blutdrucksenkung auftreten können. Als Test hierfür verwendeten wir den sog. Höhenlagenversuch in Kombination mit dem Zahlenschreibtest nach Lottig¹²⁾.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen, daß die Veränderungen nach Persantingabe nicht das Ausmaß der normalen Schwankungsbreite erreichen. Für eine Verbesserung der cerebralen Durchblutung ergeben sich keine signifikanten Hinweise.

Andererseits sprach auch nichts für eine vorzeitige Höhenkollapsneigung durch Persantin in therapeutisch üblichen Dosen, auch erheben sich keine Einwände gegen die therapeutische Verwendung des Medikamentes in dem besprochenen Höhenbereich (Flugreisen, Seilbahnaufstiege u.ä.)

S c h r i f t t u m

- 1) Fischer, F.G. und Roch, J. Liebigs Ann. Chem. 572,217 (1951)
- 2) Kadatz, R. "Die pharmakologischen Eigenschaften der neuen coronar-erweiternden Substanz 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido-(5,4-d)-pyrimidin"
Sammelsonderdruck aus "Arzneimittelforschung"
Editio Cantor KG, Aulendorf/W. S. 5-24 (1959)
- 3) Hockerts, Th. und Bögelmann, G. "Untersuchungen über die Wirkung von 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin auf Herz und Kreislauf".
Sammelsonderdruck aus "Arzneimittelforschung"
Editio Cantor KG., Aulendorf/W. S. 31-39 (1959)
- 4) Mokotoff, R. und Katz, L.N. Amer. Heart J. 30,215(1945)
- 5) Bretschneider, H.J., Frank, A. "Die Wirkung eines Pyrimido-Bernard, U., Kochsiek, K. und pyrimidin-Derivates auf die Scheler, F. Sauerstoffversorgung des Herzmuskels"
Sammelsonderdruck aus "Arzneimittelforschung"
Editio Cantor KG., Aulendorf/W. S. 40-69 (1959)
- 6) Spitzbarth, H. "Kreislaufanalytische und klinische Studien über 2,6-Bis(Diaethanolamino)4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin"
Sammelsonderdruck aus "Arzneimittelforschung"
S. 70-80 (1959)
- 7) Neumann, H. "Zur Behandlung kardialer und cerebraler Durchblutungsstörungen".
Ärztl. Praxis, 19, 678/79(1959)

- 8) Hartmanh, H. "Die Wirkung der Höhenanpassung auf das Verhalten von Puls und Muskelkraft bei Sauerstoffmangel."
Luft.med. 1, 2-14 (1936)
- 9) Ruff, S. u. Strughold, H. Grundriß der Luftfahrtmedizin
Leipzig, Johann Ambrosius Barth (1939)
- 10) Wiesinger, K. Mensch und Höhe
J.R. Geigy, Basel, S. 48-54 (1956)
- 11) Diringshofen, H.v. und Lottig, H. "Die Lehruntersuchung auf Höhenwirkung".
Luftf.med. 2/3, 53-66, (1942)
- 12) Lottig, H. Luftf.med. 1, 15 (1936)
- 13) Luft, U.C. und Schwarzbach, E. German Aviation Medicine
World War II, Wahsington, S. 308 (1950)
- 14) M. Schneider Verhandlung Kreislaufforschung
S. 1-25, 1953

L e b e n s l a u f

Als Sohn des Kaufmanns Richard Meyer und seiner Ehefrau Gertrud wurde ich am 21. Mai 1934 in Eisenach geboren.

Nach vierjähriger Grundschul- und achtjähriger Oberschulbildung legte ich am 26. Juni 1952 an der Ernst-Abbe-Schule zu Eisenach die Reifeprüfung ab.

Anschließend Bewerbungen an den Universitäten der SBZ blieben erfolglos. Eine Aussicht auf spätere Zulassung zum Studium bestand aus verschiedenen Gründen nicht.

Am 7.11.1952 verlies ich über Berlin die SBZ.

Im Frühjahr 1953 schloß ich aus finanziellen Zwangslage heraus einen Lehrvertrag mit einer Industriefirma in Bünde/Westfalen ab, der Ende September 1955 mit dem Bestehen der Kaufmannsgehilfenprüfung seinen Abschluß fand.

Zum Wintersemester 1955/56 immatrikulierte ich an der J.W. Goethe-Universität zu Frankfurt/Main als Hörer der rechtswissenschaftlichen Fakultät. Vor Beginn des Sommersemesters 1956 wechselte ich zur medizinischen Fakultät über.

Zu Ende des 4. Fachsemesters erhielt ich aus den Mitteln der Förderung nach dem Honnefer Modell ein Stipendium. Am 30. April 1959 bestand ich die ärztliche Vorprüfung in Frankfurt/Main.

Mit dem Staatsexamen werde ich im Frühjahr 1962 mein Studium beenden.

